

면역억제제 노출기간을 고려한 신이식 후 악성종양의 조발생을

계명대학교 동산병원 이식혈관외과¹, 신장내과², 비뇨기과³, 이식코디네이터⁴

김효선¹ · 서영민¹ · 박익준¹ · 김형태¹ · 조원현¹ · 황은아² · 한승엽² · 박성배² · 김현철² · 장혁수³ · 주신현⁴

Crude Incidence Rate of Malignancy after Kidney Transplantation

Hyo Sun Kim, M.D.¹, Young Min Seo, M.D.¹, Ui Jun Park, M.D.¹, Hyoung Tae Kim, M.D.¹, Won Hyun Cho, M.D.¹, Eun Ah Hwang, M.D.², Seung Yeop Han, M.D.², Sung Bae Park, M.D.², Hyun Cheol Kim, M.D.², Hyuk Soo Jang, M.D.³ and Sin Heun Joo, R.N.⁴

Division of Transplant and Vascular Surgery, Department of Surgery¹, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine², Department of Urology³, Transplant Coordinator⁴, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: The incidence pattern of malignancy after kidney transplantation is different from that of the general population. Because increased exposure to immunosuppressants results in an increased incidence of malignancy, institutional reports that do not consider duration of immunosuppression have limited value for providing future kidney recipients with the actual risk for malignancy or for developing a kidney allograft recipient surveillance program. Thus, we retrospectively analyzed our institutional data with regard to the duration of exposure to immunosuppressants.

Methods: A total of 757 patients who had kidney transplantation and were followed-up for at least 6 months at our hospital were reviewed retrospectively. The crude incidence rate (CI) was calculated by counting the days of exposure to immunosuppressants.

Results: Most malignancies after kidney transplantation were solid tumors (85.3%). The CI of malignancies was 641.1 in allograft recipients and 329.6 in the general population per 100,000 persons per year. Solid tumor cancers of the stomach, liver, lung, breast, cervix, and pancreas showed an increased CI in the allograft recipient group than the general population but cancers of the thyroid and colon did not. Based on the type of immunosuppressive agent, the CI was highest in the cyclosporine group (866/12 months/100,000 persons) than the other groups.

Conclusions: We have provided the CIs of cancers after kidney transplantation at our institute. The pattern of post-transplant malignancy is different from that of western countries. Nationwide registration is needed to provide a more rational approach to post-transplant cancer surveillance in Korea.

Key Words: Post-transplant malignancy, Crude incidence rate, Postoperative complications

중심 단어: 이식 후 종양, 조발생률, 수술 후 합병증

서 론

신이식에서 강력한 면역억제제의 개발은 거부반응 빈도의 감소를 가져왔고 이식신의 생존율과 이식 환자의 생존율의 증가를 가져온 반면 악성종양 발생의 증가라는 문제를 초래하였다. 신이식 후 악성종양의 발병률이 증

가하는 것에 대해 외국에서는 많은 보고가 있고 국가 단위의 데이터 관리를 통해 신뢰성 있는 자료들이 제시되어 이식 후 환자 관리에서 중요한 자료로 사용하고 있다. 신이식 후의 악성종양의 발생 양상은 일반인에서의 악성종양의 발생과는 다르고 국가별로도 차이가 있음이 알려져 있다(1-4). 국내에서도 학회차원에서 이식 환자의 종양등록사업을 추진하여 왔으나 데이터를 입력함에 있어 의무나 이득이 없고, 각 기관에서 이식 환자의 데이터를 전담할 인력을 갖추지 못하는 등의 이유로 데이터 입력이 제한적이어서 큰 도움이 되지 못하고 있다.

국내에서도 신이식 후 악성종양의 발생에 대한 여러 보고들이 있으나(5-9), 기관별로 면역억제제 종류나 노출

책임저자 : 김형태, 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 동산병원 이식혈관외과, 700-712
Tel: 053-250-7733, Fax: 053-250-7322
E-mail: htkim@dsmc.or.kr

접수일 : 2010년 6월 3일, 심사일 : 2010년 7월 27일
게재승인일 : 2010년 8월 19일

기간이 달라 신이식 환자에서 악성종양의 발생이 일반인구에 비해 어느 정도의 상대적 위험을 가지는지 객관적으로 평가할 수 없다. 이에 저자들은 우리나라 환자에서 신장이식 후 종양 발생률을 면역억제제 노출기간을 고려한 조발생률을 산출하여 일반인구와 비교하여 상대적 위험도를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1982년 11월부터 2009년 8월까지 계명대학교 동산의료원에서 신이식을 시행한 809명의 환자 중 3개월 내 사망 또는 이식신의 기능이 소실된 환자를 제외하고 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 757명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하여 면역억제제의 종류, 면역억제제 사용기간, 악성 신생물의 발생여부 및 발생시기, 종류 등을 확인하였다. 종양은 조직학적 또는 영상의학적 근거로 진단하였다.

악성종양의 조발생률은 각 환자에서 면역억제제 사용기간을 합산하여 연간 10만명 당 악성종양의 발생률로 환산하였다. 면역억제제 사용 6개월 이내 발생한 악성종양이나 면역억제제 중단 1년 이후에 악성종양이 발견된 경우는 제외하였다. 일반인구에서 악성종양의 조발생률은 국가암정보센터(National Cancer Information Center) (10)의 2007년 주요 암종별 조발생률을 사용하였다.

결 과

이식 시행 당시 환자들의 평균 연령은 36.7세(3-67세)

였으며, 남자가 488명(64.5%), 여자는 269명(35.5%)이었다. 생체이식이 581예(76.8%), 사체이식이 176예(23.2%)였으며, 신이식을 1회 받은 환자가 690명(91.1%), 2회 받은 환자가 66명(8.7%), 그리고 3회 받은 환자가 1명(0.1%)이었다. 평균 추적기간은 108.3 ± 69.7 개월(6~297개월)이었다.

총 757명 중 32명의 환자(4.2%)에서 34예의 악성종양이 발생하였으며 술 후 종양발생까지의 평균 기간은 113.9 ± 60.7 개월이었다. 평균 연령은 39.1세(22~59세)였고, 남자가 18예(52.9%)였으며, 생체 신이식이 25예(78.1%)였다. 가장 많이 사용된 면역억제제는 사이클로스포린으로 전체 환자 중 394명(52.1%)에서 사용되었고 타크로리무스는 318명(42.0%), 아자티오프린은 45명(5.9%)에서 사용되었다(Table 1). 종양의 종류는 위암이 7예로 가장 많았고, 간세포암이 6예, 자궁경부암과 림프종이 각 4예, 폐암이 3예, 유방암과 신세포암이 각 2예, 갑상선암, 췌장암, 피부암, 뇌실막세포종 그리고 원발 부위를 모르는 폐전이암이 각 1예였다(Table 2).

신장이식 후 전체 악성종양의 조발생률은 641.1로 일반인구의 329.6에 비해 약 2배 높았고, 성별로 비교하였을 때 남성보다 여성에서 악성종양의 조발생률이 높았다(Fig. 1). 각 종양별 신장이식 후 악성종양의 조발생률은 위암의 경우 132.0으로 일반인구 52.7에 비해 2.5배 높았고 간세포암은 113.1로 일반인구 30.4에 비해 3.7배 높았으며, 폐암은 56.6로 일반인구의 36.3보다 1.6배 높았다.

Table 1. Demographics of study population

	Total patients (n=757)	Cancer patients (n=32)
Age (years)	36.7±11.5 (3-67)	39.1±11.7 (22-59)
Gender, Male (%)	488 (64.5)	18 (52.9)
Living donor (%)	581 (76.8)	25 (78.1)
Number of transplantation		
#1	690 (91.1)	33 (97.1)
#2	66 (8.7)	1 (2.9)
#3	1 (0.1)	-
Immunosuppressant		
Azathioprine	45 (5.9)	2 (6.2)
Cyclosporine	394 (52.1)	27 (84.4)
Tacrolimus	318 (42.0)	5 (15.6)
Mean duration after transplant (months) (Range)	108.3±69.7 (6-297)	113.9±60.7 (12-230)

Table 2. Numbers of malignancies among 757 kidney allograft recipients and their crude incidence rates

	N (%)	Transplanted patient (n=34)	General Population ^b
Gastric cancer	7 (20.6)	132.0	52.7
Hepatocellular carcinoma	6 (17.6)	113.1	30.4
Cervical cancer	4 (11.7)	221.4	14.8
Lung cancer	3 (8.7)	56.6	36.3
Breast cancer	2 (5.8)	110.7	47.4
Renal cell carcinoma	2 (5.8)	43.7	5.8
Thyroid cancer	1 (2.9)	18.9	43.1
Pancreascancer	1 (2.9)	18.9	8.0
Lymphoma ^a	4 (11.7)	76.6	6.6
Multiple myeloma	1 (2.9)	7.7	1.4
Skin cancer	1 (2.9)	11.1	-
Ependymoma	1 (2.9)	24.8	-
Metastatic lung cancer	1 (2.9)	61.3	-

^agastric lymphoma=1, non-Hoskins' lymphoma=1, large B cell lymphoma=1, lymphoma in the cervical lymph node=1; ^bNational Cancer Information Center, 2007.

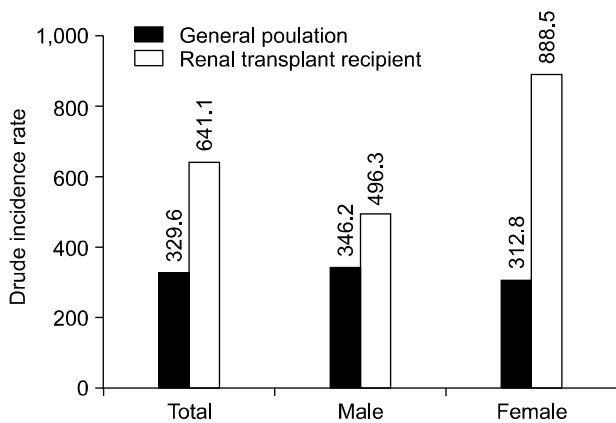


Fig. 1. Crude incidence rate of overall malignancy (number/12 months/100,000 population).

자궁경부암은 221.4로 일반인구에서 14.8보다 14.9배 높은 양상을 보였다. 유방암은 110.7로 일반인구의 47.4보다 2.3배 높았다. 림프종은 76.6으로 일반인구의 6.6보다 11.6배 높았다. 신세포암은 43.7로 일반인구에서 5.8에 비해 신이식 후 면역억제제를 사용하는 환자에서 7.5배 높았다. 갑상선암은 18.9로 일반인구의 43.1보다 낮은 조발생률을 보였고, 췌장암은 18.9로 일반인구의 8.0보다 높은 조발생률을 보였다. 피부암의 조발생률은 11.1이었으나 국내 일반인구의 조발생률의 통계가 없어 비교할 수 없었다. 대장암은 일반인구에서 조발생률이 43.1로 세 번째로 많은 암종이나 본 연구에서 대장암의 발생은 없었다(Table 2).

주 면역억제제에 따른 종양발생빈도와 조발생률은 사이클로스포린을 사용한 394명 중 27명에서 발생하여 조발생률은 866이었고, 아자티오프린을 사용한 45명 중 2명에서 발생하여 조발생률은 435였다. 타크로리무스를 사용한 318명 중 5명에서 악성종양이 발생하여 조발생률 307로 가장 낮았다(Fig. 2).

고 찰

새로운 면역억제제들이 사용됨에 따라 급성 거부반응의 빈도는 감소하고 이식신의 생존 및 이식 환자의 생존율은 증가하였다. 신이식 환자의 이식 초기 사망원인은 주로 감염성질환이나 이식 후기 사망원인은 주로 심혈관계질환과 악성종양이다. 최근의 심혈관계질환 치료의 발달로 심혈관계질환에 의한 사망은 감소하고 있으나 악성종양에 의한 사망은 증가하고 있으며(11), Buell 등(10)은 향후 이식 환자에서 사망원인으로 악성종양이 심혈관계질환을 넘어설 것으로 주장한다.

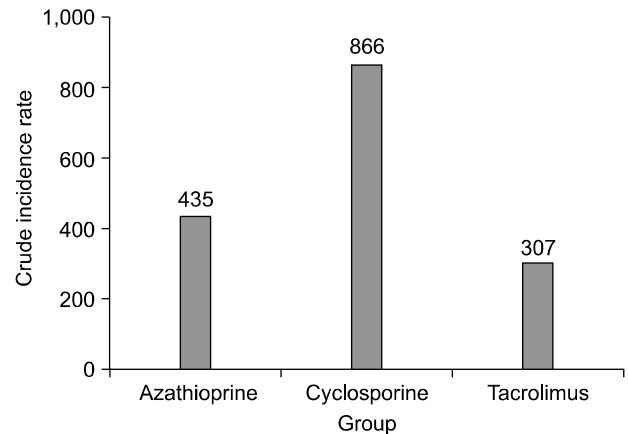


Fig. 2. Crude incidence rate according to immunosuppressive agents (number/12 months/100,000 population).

현재까지 장기이식 환자에 있어서 악성종양의 조기검진의 효과 여부를 보는 전향적 연구는 부족한 상태이다. 본 기관에서는 신이식 후 악성종양 검진프로그램에 따라 정기적인 검사를 시행하며, 남자 환자에서는 매년 흉부 X-ray 촬영, 대변잠혈 검사 및 prostate specific antigen (PSA)을 시행하고, 여자 환자에서는 매년 흉부 X-ray 촬영, 대변잠혈 검사, 유방촬영 및 자궁경부암 검사를 시행한다. 추가적으로 모든 성인 환자에서 2년에 한 번 위내시경 검사를 권고하고 있으며, 50세 이상의 환자에서는 5년에 한번 대장내시경 검사를 권고하고 있다.

국내 보고들에서는 신이식 후 악성종양의 발생률은 2~5%로 보고되고 있다. Ro 등(9)은 신이식 환자에서 37년간의 관찰기간 동안 4.3%의 악성종양 발생률을 보고하였고 Park 등(12)은 18년의 관찰기간 동안 2.9%, Kim 등(6)은 11년의 관찰기간 동안 1.27%의 발생빈도를 보고하여 관찰 기간이 길었던 기관에서 악성종양 발생률이 더 높은 경향을 나타냈다. 신이식 후 악성종양의 발생은 면역억제제의 노출기간과 밀접한 관련이 있고, 장기적인 면역억제제의 사용은 악성종양의 누적발생률을 증가시킨다고 알려져 있다(10). 악성종양의 발생률을 비교하여 평가하기 위해서는 관찰기간과 면역억제제의 노출기간을 감안할 필요가 있다.

본 연구에서는 신이식 후 27년간의 관찰기간 중 악성종양의 발생빈도는 4.2%로 장기간의 관찰기간을 대상으로 한, Ro 등(9)의 보고와 유사한 결과를 보였다. 전체 악성종양의 조발생률은 641.1로 일반인구의 329.6보다 약 2배 높았다. 국내 투석 환자들의 종양발생의 상대위험도는 보고된 바 없으나 외국의 보고에 따르면 1.35 정도로 이를 고려하면 이식에 의해 증가되는 위험은 1.5배 정도로 생각된다(3). 본 연구에서는 위암, 간세포암, 폐

암, 유방암, 자궁경부암, 췌장암 및 림프종이 일반인구에 비해 조발생률이 높았고, 갑상선암과 대장암은 일반인구에 비해 조발생률이 낮았다. 악성종양의 발생률에 따른 순서는 위암이 가장 높았고 간세포암, 자궁경부암, 림프종, 폐암, 유방암, 신세포암, 피부암 순이었으나, 조발생률에 따른 순서는 자궁경부암이 가장 높았고 다음으로, 위암, 간세포암, 유방암, 림프종, 폐암, 신세포암, 갑상선암, 췌장암이었다. 본 연구를 포함한 국내의 보고들에서는 신이식 후 가장 빈발하는 악성종양은 일반인구에서도 가장 빈도가 높은 위암으로 피부암의 발생률이 가장 많은 서구와는 차이가 있었다(2,3,9).

van Leeuwen 등(13)은 이식장기 기능 부전으로 면역억제제를 중단한 경우 종양발생 위험도가 감소함을 보고하여 면역억제제의 사용이 이식 후 종양 발생의 원인이 됨을 보여 주었다. 또한, 카포시육종, 비호지킨림프종, 구강암 등 주로 바이러스 감염이 원인으로 규명되어 있는 종양들은 확연히 감소하나 신부전과 관계되는 것으로 알려진 신장암은 계속 증가한다고 하였다. Vajdic 등(3)도 신부전 환자에서 투석 중 악성종양의 상대위험도가 일반인구에 비해 1.35이나 이식 후에 3.27로 증가하고 주로 바이러스 감염과 관련된 종양이 증가하는 것으로 보고하였다. 서구의 보고에서는 신이식 후 자궁경부암의 발생률의 증가가 뚜렷하지 않았으나 본 연구에서는 자궁경부암의 상대위험도가 일반인구에 비해 가장 증가하였고, 이는 바이러스 감염과 관련한 종양이기 때문으로 해석된다.

면역억제제의 종류에 따른 악성종양의 발생률을 비교하였을 때 사이클로스포린을 사용한 환자에서 악성종양의 조발생률이 가장 높았는데, 면역억제제의 종류에 따른 악성종양의 발생률은 연구마다 차이가 있어 Kasiske 등(2)은 타크로리무스를 사용한 환자에서 피부암의 발생이 다소 낮은 것으로 보고하였고, Webster 등(14)은 메타분석에서 사이클로스포린과 타크로리무스를 사용하였을 때 악성종양의 발생빈도의 차이가 없었다고 밝혔다. 그러나, 칼시뉴린 저해제인 사이클로스포린과 타크로리무스를 사용하였을 때 악성종양의 발생빈도는 증가한다는 의견이 일반적이다(15). 국내보고에서 Bang(16)은 타크로리무스를 사용한 군에서 악성종양의 발생빈도가 3.4%로 사이클로스포린을 사용한 군(7.6%)보다 낮은 빈도를 보고한 바 있다. 최근 종양억제 효과를 보이는 시롤리무스가 암종 예방에 도움이 되는 것으로 보고되고 있으나, 국내에서는 이에 대한 데이터를 제시할 정도의 사용경험은 없는 상태이다(15,17). 서구의 경우 신이식 후 면역억제제를 사용하는 환자에서 유방암은 증가되지 않는 것으로 알려져 있으나 저자들의 연구에서는 유방암의 조발생률이 일반

인구에 비해 2.3배 높았다. 이는 우리나라 여성들의 유방암 발생 연령이 서구에 비해 10년 정도 낮고, 이식 후 종양 발생은 연령에 반비례하여 증가하는 것에 기인한 것으로 해석된다(18). 일반인구와 비교하여 상대적인 위험도를 보다 정확하게 비교하기 위해서는 연령이나 성별 등의 요소를 고려한 표준화 발생률(standardized incidence rate)을 산출하여야 하나 단일기관 연구인 관계로 대상의 숫자가 적어 제한이 있었다.

결론

본 연구에서는 신이식 후 면역억제제의 노출기간을 고려한 악성종양의 조발생률을 산출하여 일반인구에서의 악성종양 조발생률과 비교하여 악성종양 발생의 위험도를 평가하였다. 일반인구에서 가장 많은 위암이 이식 환자에서 가장 많았다. 서구에서는 발생률이 높은 피부암이 본 연구에서는 조발생률은 높지 않았으나, 서구에서는 신이식 후 위험도가 증가되지 않는 것으로 알려진 유방암의 발생이 신이식 환자에서 높았고, 자궁경부암의 조발생률 또한 일반인구에 비해 높아 서구와 우리나라의 신이식 후 악성종양의 발생양상에는 차이가 있었다.

국내의 신이식 대상자에게 정확한 정보를 제공하고 이식 후 적절한 종양 선별검사 프로그램을 마련하기 위해서는 학회를 중심으로 신이식 환자의 종양등록사업을 통해 우리나라에서의 신이식 후 악성종양의 발생위험에 대한 객관적인 평가가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
- 2) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
- 3) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-31.
- 4) Kong JM. Malignancy in renal transplant recipients. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:130-4. (공진민. 신장이식 환자의 악성종양. *대한이식학회지* 2009;23:130-4.)
- 5) Kim SS, Min SK, Huh S, Jung IM, Ha JW, Ahn CR, et al. Malignancy in renal transplant recipient. *J Korean Soc Transplant* 1999;13:133-9. (김성수, 민승기, 허승, 정인목, 하종원, 안규리, 등. 신이식 후 발생한 악성종양. *대한이식학회지* 1999;13:133-9.)

- 6) Kim GH, Choi JH, Jeong JH. Malignancy in renal transplant recipients. J Korean Soc Transplant 2002;16:215-8. (김근환, 최재호, 정준현. 신이식 후 발생한 악성종양. 대한이식학회지 2002;16:215-8.)
- 7) Kim MJ, Kim HJ. Prevalence of cancers in korean recipients of renal transplant. Korean J Nephrol 2002;21:367-74. (김명재, 김희진. 한국인의 신 이식 후 암 발생빈도. 대한신장학회지 2002;21:367-74.)
- 8) Kim JY, Kim SH, Kim YS, Choi BS, Kim JC, Park SC, et al. Report of 1,500 kidney transplants at the Catholic University Of Korea. J Korean Soc Transplant 2006;20:172-80. (김진영, 김수현, 김영수, 최범순, 김준철, 박순철, 등. 톨릭대학교 의과대학에서 시행한 신장이식 1,500예의 성적보고. 대한이식학회지 2006;20:172-80.)
- 9) Ro H, Kim SM, Kim KW, Hwang YH, Yang JS, Oh KH, et al. Malignancy after kidney transplantation. J Korean Soc Transplant 2006;20:187-92. (노한, 김선문, 김기원, 황영환, 양재석, 오국환, 등. 신이식 후 발생한 악성종양: 단일 기관에서의 37년 발생양상 분석. 대한이식학회지 2006;20:187-92.)
- 10) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. Transplantation 2005;80(2 Suppl):S254-64.
- 11) Mazuecos A, Muñoz Terol JM, García Álvarez T, Sola E, Rodríguez Benot A, Dsuna A, et al. Increase in malignancies as cause of death in renal transplant patients. Transplant Proc 2009;41:2159-62.
- 12) Park SH, Cho JH, Jang MH, Shin YB, Cho YJ, Kim JC, et al. Malignancy following renal transplantation. J Korean Soc Transplant 2000;14:81-6. (박선희, 조지형, 장민화, 신용봉, 조영준, 김준철, 등. 신이식 후에 발생한 악성종양. 대한이식학회지 2000;14:81-6.)
- 13) van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. BMJ 2010;340:c570.
- 14) Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ 2005;331:810.
- 15) Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation 2005;80:883-9.
- 16) Bang BK. Malignancy in renal transplant recipients. Korean J Nephrol 2006;25:S497-503. (방병기. 신장이식 환자에서 암의 발생. 대한신장학회지 2006;25:s497-s503.)
- 17) Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. Transplantation 2009;87(8 Suppl):S19-22.
- 18) Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. Am J Transplant 2007;7:2140-51.